

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑫ 公表特許公報(A)

平4-502611

⑬ 公表 平成4年(1992)5月14日

⑭ Int. Cl.<sup>5</sup>  
A 61 K 37/02  
7/00

識別記号 庁内整理番号  
ADU 8317-4C  
C 9051-4C  
D 9051-4C※

審査請求 未請求  
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 11 頁)

⑮ 発明の名称 コラーゲンの架橋の抑制用化合物および抑制方法

⑯ 特 願 平1-510274

⑰ 出 願 平1(1989)9月28日

⑱ 翻訳文提出日 平3(1991)3月28日

⑲ 国際出願 PCT/AU89/00422

⑳ 国際公開番号 WO90/06102

㉑ 国際公開日 平2(1990)6月14日

優先権主張 ㉒ 1988年9月28日 ㉓ オーストラリア(AU) ㉔ PJ0675

⑳ 発 明 者 グリッグ, ジョfrey・ウォル オーストラリア国 ニュー・サウス・ウェールズ 2066, レイン・  
ター コーヴ, パーンズ・ベイ・ロード 352

㉑ 出 願 人 ベプタイド・テクノロジー・リ, オーストラリア国 ニュー・サウス・ウェールズ 2099, デイー・  
ミテッド ファイ, インマン・ロード 4-10

㉒ 代 理 人 弁理士 萩 野 平 外3名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許), US

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. 活性化合物と組合せた適切な賦形剤を含む組成物で皮膚を治療することを含んでなり、前記活性化合物がカルノシン、ホモカルノシン、アンセリン、3-メチル-1-ヒスチジン、L-アラニル-L-チロシン、アシルホモカルノシン、アセチルカルノシン、ヨードカルノシン、ジヨードカルノシン、硝酸アンセリン、カルベノキシロンカルノシン、その類似体およびその組合せから選ばれることを特徴とする、皮膚のコラーゲンの架橋および/または皮膚細胞のDNAに対する損傷を減少または防止する方法。

2. 活性化合物がカルノシンまたはホモカルノシンあるいはその組合せである請求の範囲第1項記載の方法。

3. 活性化合物がカルノシンである請求の範囲第2項記載の方法。

4. 活性化合物がもう1つの分子と結合させられ、該分子は組成物が皮膚浸透、皮膚適用および組織吸収に関して改善させられるようなものである請求の範囲第1項〜第3項のいずれか1項に記載の方法。

5. 分子がアミノ酸またはペプチドである請求の範囲第4項記載の方法。

6. 方法が皮膚への組成物の局部適用を含む請求の範囲第1項〜第5項のいずれか1項記載の方法。

7. 組成物が、ビリルビン、カロテノイド、マンニトール、還元グルタチオン、セレン、尿酸、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンEおよびその組合せから選ばれる化合物を含む請求の

範囲第1項〜第6項のいずれか1項記載の方法。

8. 活性化合物と組合せた適切な賦形剤を含む組成物で皮膚を治療することを含んでなり、前記活性化合物がカルノシン、ホモカルノシン、アンセリン、3-メチル-1-ヒスチジン、L-アラニル-L-チロシン、アシルホモカルノシン、アセチルカルノシン、ヨードカルノシン、ジヨードカルノシン、硝酸アンセリン、カルベノキシロンカルノシン、その類似体およびその組合せからなる群から選ばれることを特徴とする、紫外線に曝することによる皮膚のコラーゲンの架橋を減少または防止する方法。

9. 活性化合物がカルノシンまたはホモカルノシンあるいはその組合せである請求の範囲第8項記載の方法。

10. 活性化合物がカルノシンである請求の範囲第9項記載の方法。

11. 活性化合物がもう1つの分子と結合させられ、該分子は組成物が皮膚浸透、皮膚適用および組織吸収に関して改善させられるようなものである請求の範囲第8項〜第10項のいずれか1項に記載の方法。

12. 分子がアミノ酸またはペプチドである請求の範囲第11項記載の方法。

13. 方法が皮膚への化合物の局部適用を含む請求の範囲第8項〜第12項のいずれか1項記載の方法。

14. 組成物がビリルビン、カロテノイド、マンニトール、還元グルタチオン、セレン、尿酸、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンEおよびその組合せからなる群から選ばれる化合物を含



せるので、本発明の方法は皮膚がんの防止に適用可能性を有する。

本発明に係る化合物は、上文で議論した活性ペプチド分子に加えて、コラーゲンの架橋を阻止または防止できる非ペプチド化合物を含む。本発明の組成物中に都合よく含むそのような化合物としてはビリルビン、カロテノイド、マンニトール、還元グルタミン、セレン、尿酸、ビタミンA、ビタミンCおよびビタミンEが挙げられる。

#### 本発明の詳細な記述

本発明の本質をさらに明らかに理解するために、次にその好ましい態様を次の実施例を参照して記述する。

#### 実施例1

##### マウス皮膚実験

カルノシンのコラーゲン架橋抑制活性の例を表2に示しそしてマウスの皮膚の全還元可能量に対する紫外線照射の影響を表1に示した。

L-カルノシンはシグマケミカル社 (Sigma Chemical Company) またはBDHケミカル社 (BDH Chemical Ltd.) から入手した。Chromar HPLC等級アセトニトリルをHallikrodt Australia Pty. Ltd. から得て、すべての溶媒を濾過し使用前に脱気した。比放射能50~70キユーリー/ミリモルのXB (H<sup>3</sup>) をオーストラリア原子力委員会を通して、CEA Franceから購入した。

皮膚線維芽細胞をSwiss マウスから得た組織の原始体外移植組織から培養した。細胞をDulbeccoの変性Eagles増地 (Gibco)

ラムで35℃の温度および1.0ml/分の溶離剤流速で行なった。カラム寿命を溶媒管路中にBrownlee 4.6×30mmアミノ-Spheri 5 プレーカラムガードカートリッジ、およびBrownlee15×32mm Anion Newgard を使用することによりかなり延ばした。Brownlee カラムはオーストラリアのActivon Scientific Products Co Pty. Ltd. により供給された。

勾配系は2種の溶媒から成る。溶媒AはpH4.3、10mMリン酸カリウム緩衝液を含み、そして溶媒Bは水で50:1 (v/v) に希釈したHPLC-等級アセトニトリルを含んでいた。アミノ酸を先行技術と同様の勾配プログラムを使用することにより分離しうるが、プログラムを還元したコラーゲン成分の分離のために修正した。

プログラム1は次の通りであった。すなわち、1.95%溶媒Bで5分間；2.直線勾配95%~70%溶媒Bで15分間にわたって；3.直線勾配70%~50%溶媒Bで15分間にわたって；4.50%溶媒Bで10分間；5.直線勾配50%~95%溶媒Bで5分間にわたって。

容積0.5mlの画分を20mlシンチレーション小瓶中へ直接収集し、Amersham PCS II 高効率相化シンチレータ剤5.0mlを追加した。計数をLK B 1215 Back beta II 計器で行なった。

中で培養し10%牛胎原血清 (Gibco/Gibco Pty. Ltd.) を補い第2世代と第3世代の間に使用した。皮膚切片もまた新生児 Swiss マウスから得た。切片はできるだけ多くの皮下物質を切り取り、次の実験手順の前にリン酸塩緩衝食塩水で簡単にすすぎ落した。すべての試料を紫外線処理に先立ってリン酸塩緩衝食塩水 (PBS) 中のL-カルノシンのさまざまな濃度中で1時間37℃でインキュベートした。ホウ水素化合物による還元に先立って、試料をPBS中40℃でよく洗浄し、コラーゲン構造を最小の損傷に抑えて汚染されているタンパク質、グリコプロテイン、グリコサミノグリカンを除いた。

皮膚切片および皮膚線維芽細胞の開放皿を24ワット殺菌紫外線ランプを使用して920W/cmに3時間さらした。試料は紫外線処理を通して水分を保持した。

XB (H<sup>3</sup>) による還元を室温で同種のPBS緩衝液中1時間試料/ホウ水素化合物の100:1湿式重量比で行なった。反応を4M酢酸の添加により停止しpHを3.00に下げた。次に試料が可溶性放射能がなくなるまで蒸留水に対して4℃で透析した。試料をSequenal等級5N塩酸中で窒素のもと22時間110℃で加水分解した。それぞれの試料をその後蒸留水に溶解させる前に蒸留水からロータリエボレーターで2度乾燥させた。水解物をHPLCの前に0.5N NaOHで中和した。

HPLCをP3500HPLCポンプ、LCC500プログラマーを含んでなるハーマシア (Pharmacia) HPLC/FPLC装置で、加熱カラム室を使用して行なった。

初めての分離をBrownlee 25cm×0.46cmアミノ-Spheri 5カ

#### 幼若マウスの皮膚の全還元可能量

##### 表1

組織	紫外線処理	総(3H)CPM
皮膚切片		
皮膚 (外面)	-	10000
皮膚 (外面)	+	24000
皮膚 (内面)	-	11000
皮膚 (内面)	+	27000
皮膚細胞		
線維芽細胞	-	19000
線維芽細胞	+	38000

2mgの試料を通常光線または紫外線で2.5時間処理し次にXB (H<sup>3</sup>) で還元し、HPLCに先立って加水分解した。

##### 表2

#### カルノシンによる紫外線処理コラーゲン架橋の反転

組織	紫外線処理	カルノシン	総(3H)CPM
皮膚切片	-	-	15000
	+	-	23000
	+	+	14000
皮膚細胞	-	-	14000
	+	-	20000
	+	低線量(2mM)	14000
		高線量(10mM)	10000

試料をカルノシン溶液によって保護または保護なしで表1のように処理した。

**実施例 2****皮膚線維芽細胞培養**

マウス皮膚線維芽細胞 (MDF) の 1 次培養を新生マウス皮膚から分離し、実験前のわずか 4 世代にすぎない間ずっと 10% 牛胎児血清を加えた高グルコースを持って DMEM 培地中を連続的に通過させた。紫外線露光に先立って、細胞層を PBS 50 ml で洗浄して成長培地のすべての底物を除去した。MDF を次に 10mM カルノシンを加えてまたは加えずに 1 時間 37℃ で PBS 25 ml とともにインキュベートした。すべての手順を外部光線に対し最小露光で行なった。

インキュベーション期間の終りに複製細胞集団を紫外線に 0、2、4 または 6 分間露光した。照射に続いて細胞単分子層をはがし PBS を含有する遠心分離管へ移した。遠心分離後上澄を除去し、細胞沈殿物を PBS 30 ml 中へ再懸濁した。すべての試料を次いで 3 日間 4℃ で洗浄した。PBS を毎日 2 回取り替えた。

試料を次に 8M (pH) で還元し酸加水分解した。加水分解溶液をロータリーエバポレーターにかけ、中和して HPLC 分析 (Smolenski 等、1983 Biochem J.、213、523-532 頁) 前に凍結乾燥した。0.5 ml の HPLC 成分を 20 ml シンチレーション小瓶中へ直接収集し、Amersham PCS II 高効率相化合物シンチレート剤 5 ml を添加した。計数を LKB 1215 Pack Beta II で行なった。これらの実験結果を第 1 図～第 6 図に示す。

マウス皮膚線維芽細胞をこすり取って PBS で洗浄した。分離した細胞懸濁液を次に記述した方法を使用して HPLC のた

るプロファイルの比較を示す。百分 55～75 からのピークの減少により見られるようにカルノシンが紫外線 A の影響から MDF 細胞を保護していることがプロファイルのこの重なりから明白である。

**要約**

10mM カルノシンが紫外線 A に露光している間 MDF を浸す溶液中に存在するとき、生成した変化した還元可能な架橋の生成に 70% の減少があった。これを HPLC プロファイルの様子により例示した。すなわち 6 分間の紫外線 A 露光 + 10mM カルノシンのプロファイルは 2 分間紫外線 A 露光のプロファイルに類似していた。

**実施例 3****紫外線 A 光線使用ヒト線維芽細胞 (MRC-5) 実験**

ヒト肺線維芽細胞細胞系 (MRC-5) を紫外線 A 光線に露光したときカルノシンがヒトコラーゲンに与える保護の程度を実験するために使用した。

線維芽細胞は動物の結合組織の維持のための責任がある。それらは積極的に間質空間中へコラーゲンプロペプチドを分泌し、その一部分は結合組織コラーゲンとして細胞外基質中に沈着する。

MDF 細胞のために使用したものと同様の実験計画案をこれらの実験において使用したが、紫外線 A 露光時間を 15 分間に増加した。これは MDF 細胞の 6 分間紫外線 A 露光で明白であったコラーゲン架橋の変化を増加させるために行なった。これらの実験の結果は第 7 図～第 10 図に示す。

めに処理した。

第 1 図に示したプロファイルは典型的な非紫外線照射試料 (対照) の描写である。百分 40～90 の百分は分離した還元可能なコラーゲン架橋から成る。ピーク高さの相違は試料中に存在する特定の型の架橋アミノ酸錯体の量の表示である。

第 2 図に示したプロファイルは紫外線 A 光線に 2 分間露光後の分離した架橋における変化を描いている。百分番号 55 の主ピークが消失し百分 83～87 へピークの位置移動があった。

これらの相違は水分子に対する紫外線の作用により生じたフリーラジカルの相互作用による架橋アミノ酸錯体の変更を要するものであると推測される。

第 3 図に示したように紫外線 A 光線に 4 分間露光後還元可能な架橋のプロファイルは百分 55～75 の範囲の架橋性アミノ酸錯体の大きな増加を示した。

第 4 図に示したように、紫外線 A 露光 6 分後では百分 55～75 に存在する還元可能な架橋アミノ酸錯体の含有量に著しい変化があった。これはたぶん百分 55～75 における蓄積を引き起こすより少ない錯体架橋の変更およびことによるとフリーラジカルの相互作用による全く新しい架橋の形成の結果である。

第 5 図はマウス皮膚線維芽細胞を 10mM カルノシンの存在において 6 分間紫外線 A に露光したときに得られた結果を示した。そこで見られるように第 4 図に示したものと比較して分離した架橋のプロファイル中に著しい相違があった。

第 6 図は MDF 細胞を 2 分間紫外線 A にまたは 6 分間紫外線 A のほかに 10mM カルノシンの存在下において露光したとき生ず

る第 7 図では、MDF の集団と同様の細胞数で MRC-5 の集団をこすり落とし HPLC のために処理した。これらの細胞は紫外線 A で処理しなかった。すなわち一対照でありそのプロファイルは MDF 細胞により生じたものと同様であったが相違があった。主コラーゲン架橋ピークが百分 40～90 の範囲にあった。

第 8 図は 10mM カルノシンの存在において MRC-5 細胞を 15 分間紫外線 A 光線に露光したとき得られた HPLC プロファイルを示す。そのプロファイルは対照 (第 7 図) のプロファイルと同様であってカルノシンがない時の 15 分間紫外線 A 露光 (第 9 図) のものと大きな違いであった。

第 9 図は MRC-5 細胞を 15 分間紫外線 A 光線に露光したとき生じたプロファイルを示す。百分 40～90 の範囲は細胞質のコラーゲン中に新たに生じた架橋錯体の推定上の取り込みが広く増加した兆候である。

第 10 図は MRC-5 対照から、および 10mM カルノシンの存在下において 15 分間紫外線 A に露光後の MRC-5 から分離した HPLC プロファイルの重なりを示す。さらに、2 種類のプロファイルの間にはずいぶん類似点がありカルノシンがフリーラジカル攻撃作用からコラーゲンを保護していることを示している。

**要約**

これらの実験からの結果はまたカルノシンが紫外線 A 誘起架橋に対してコラーゲンを保護するという仮定を支持した。これは MRC-5 対照 HPLC プロファイルとカルノシンの存在下において 15 分間紫外線 A に露光した MRC-5 細胞のプロファイルの間の相違をほぼ完全に示された。また、カルノシン不

在で紫外線A露光をしたMRC-5細胞から得られたプロフィールにおける著しい変化はカルノシンが架橋に対するコラーゲンのその保護においてきわめて有効であることを示すものである。紫外線A露光時間を150%増加したこれらの実験は依然として10mMカルノシンで70%より大きい保護を照明した。

#### 実施例4

##### ラット尾腱実験

等尺性融解はコラーゲンの年令関連変化数を決定するために広く使用されてきた (MitchellおよびRisby, 1975 BBA, 393, 531~541頁)。RobinsおよびBailey (1975 Biochem J, 149, 381~385頁) はコラーゲン架橋の密度は時間では一定であるが老化するにつれて生じ、リジンおよびヒドロキシリジンから生成した不安定な還元可能なアリジミン結合が、年令関連コラーゲン変化を説明する熱的に安定で、還元不可能な結合に転換するということを提唱した。

等尺性融解のこの方法はどのように紫外線がコラーゲン架橋を変化しうるかを実験するために使用した。多数の他のコラーゲン老化研究 (MitchellおよびRisby, 1975 BBA, 393, 531~541頁; Risby およびMitchell, 1978, BBA, 532, 65~70頁およびBBA, 554, 62~68頁; Risby など, 1977, BBR, 19(2), 400~405頁) のために使用されてきたラット尾腱をこれらの実験において使用した。

この方法はそのまま年令関連架橋変化の直接測定基準として他の方法以上に多くの利点を有す。本出願は光老化および特に紫外線によるコラーゲン架橋に関連を持っているので、この方

法は時間による紫外線架橋の範囲の定量的測定をすることを可能にする。さらに、この方法は紫外線誘起フリーラジカルに対する腱の保護におけるカルノシンおよび他の酸化防止剤の効果を測定することを可能にする。

##### 材料および方法

等尺性融解の技術を光老化の影響を測定するためにラット尾腱に適用した。

90日経過Sprague-Dawleyラットをこれらの実験で使用した。

##### 腱の分割

尾を摘出により切除し凍付けにして作業所へ移動した。腱を次に乾燥を防ぐために生理食塩水で湿らせた外科用パッド上で注意深く解培した。各々の腱をその後測定し半分に切った。尾の上半分を実験用を使用し一方で下部を物理的対照として4℃で保存した。

##### 紫外線照射および等尺性測定

腱の実験用半分を紫外線露光に先立って20時間適切な試験溶液中で4℃でインキューベートした。この露光に続いて腱をPBSで洗浄し、分析するまで4℃で保存した。

ひずみ計-Shinkbo 変換器型式UL-100g から成る等尺性装置を増幅器に接続した。ひずみ計に取り付け後試料をPBSを含有するジャケット式バイレックス浴中に浸漬した。実験の間じゅうその浴をTanson循環水加熱器で加熱した。温度上昇を測定するためにFLUKB熱電対型式80TXを腱取り付け位置の隣の部分へ取り付けた。力および温度の測定をICI DP 600 2本ペンチャート記録計で同時に記録した。

分析のための腱を等尺性装置に取り付け前に3cmの標準長さに再切断した。取り付けた腱を次に20℃のPBS浴中へ浸漬し、1gの張力を適用した。15分間の緩和期間後装置の向きを変えて融解が生じるまで1℃/分の割合で温度を上昇した。最終測定を次にチャート記録計から得た。

腱架橋における測定可能な変化を生じるために必要な露光時間を測定するために、時間経過実験を行なった。この実験の結果を第11図に示す。4本の紫外線A管と2本の紫外線B管から成る光源を使用する180分間の露光は再生可能な結果を与えたことがわかった。この時間は次の実験のために使用した。

カルノシン、ホモカルノシンおよびアンセリンを複製腱を前処理するために使用した。これらを次に180分間紫外線Aに露光した。これらの実験からの結果を第12図に示す。これらの実験においてカルノシンおよびホモカルノシンは10mMおよび100mMで紫外線誘起架橋に対して腱を効果的に保護した。一方アンセリン10mMでは全く保護効果が観察されなかったが、アンセリンは高温度で保護効果を与えうることが信じられる。(あいにくアンセリンは入手可能性の欠陥のため高温度での試験はしなかった。)

第13図は他のジペプチドおよびトリペプチドの1セットをカルノシンと比較して紫外線誘起架橋に対して腱を保護するための能力を試験したとき得られた結果を示す。試験したこれらのいずれも紫外線誘起架橋に対して腱を保護しないことがわかった。ペプチドの2種類はヒスチジンを含有していたが依然不活性であった。これらの結果はカルノシンがたぶん紫外線誘起コ

ラーゲン架橋に対して保護するためにその酸化防止性によって作用していることを示唆する。

第14図はグルタチオン10mM (10GSH) に対するSm測定に関する第12図からの腱データとの比較を示す。グルタチオンはこの測定方法を使用するとさらに効果があると思われる。アンセリン (10A) はこの濃度では作用しない。グルタチオンはこの濃度では生体内でフリーラジカル捕そく剤としての作用に有効ではないものであるということを注目することが重要である。

##### 要約

等尺性融解技術を使用するこれらの実験からの結果は、カルノシンが紫外線誘起コラーゲン架橋に対してラット尾腱保護において効果的に作用することを決定的に証明した。また試験した他のジペプチドおよびトリペプチドの結果から、カルノシン効果は明確でありその酸化防止性のために生じることもまた明白である。

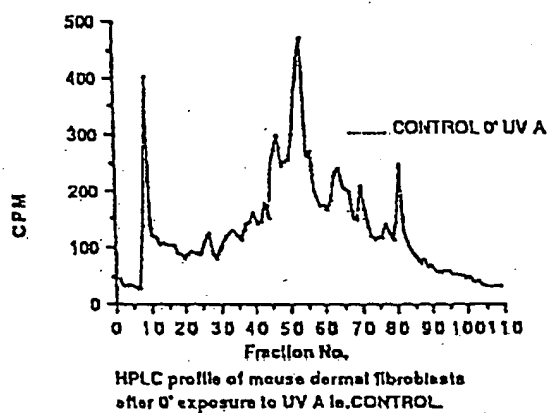


Figure 1.

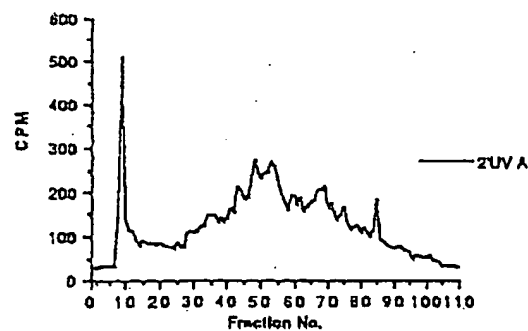


Figure 2.

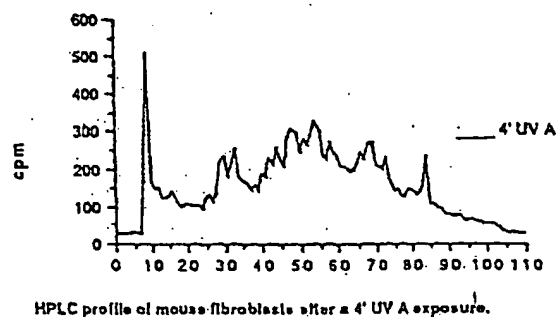


Figure 3.

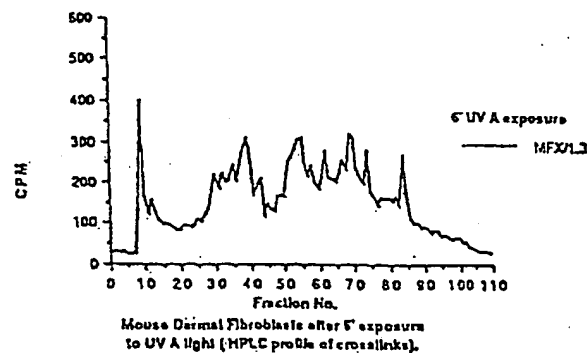
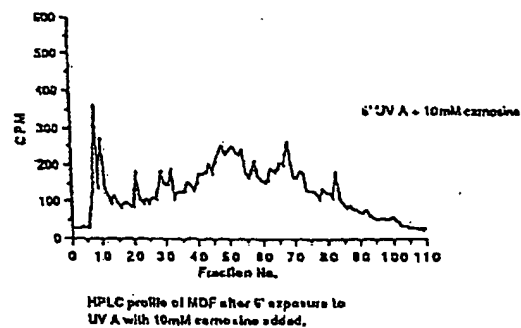
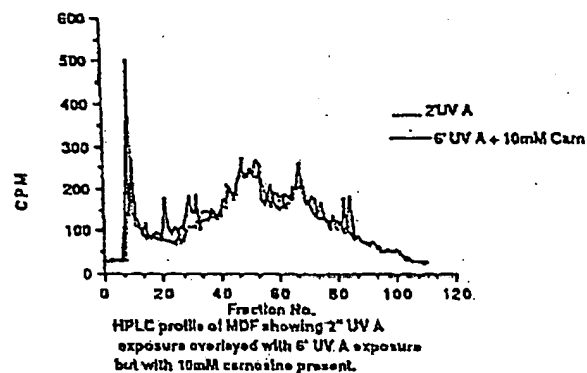


Figure 4.



Figure,5.



Figure, 6.

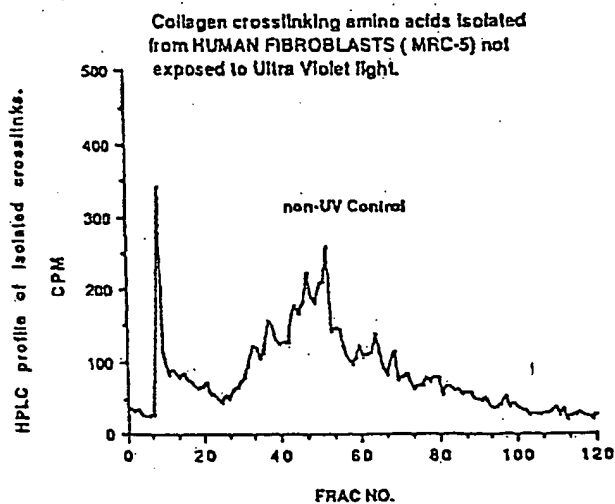
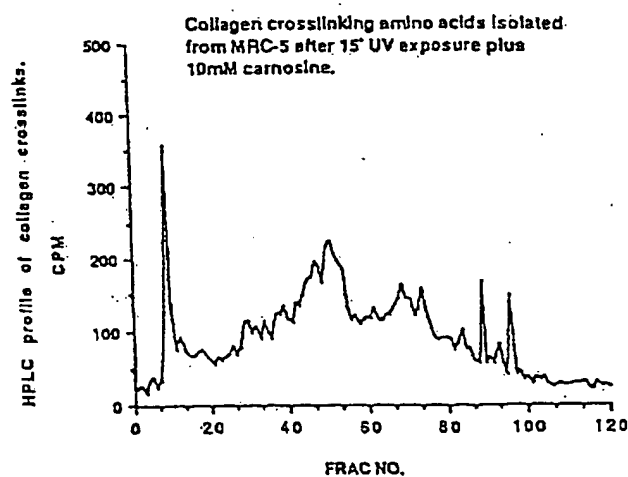


Figure .7.



Figure,8.



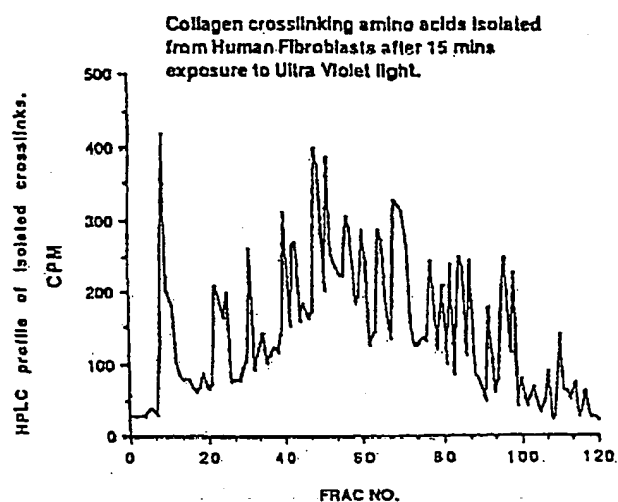
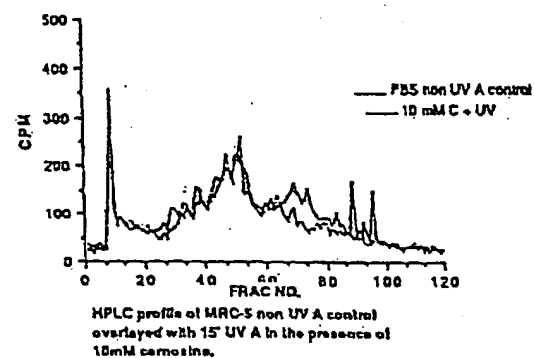
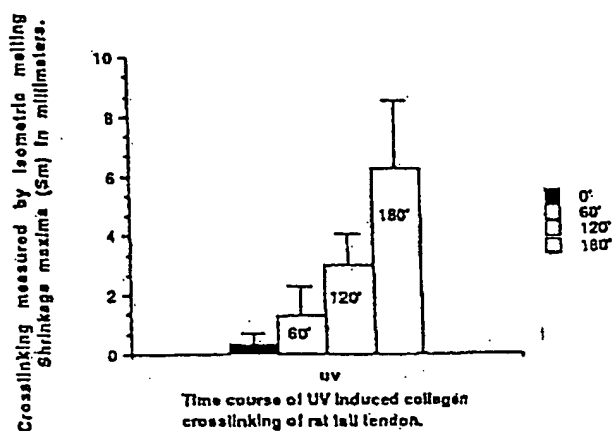


Figure.9.



Figure,10.



FIGURE,11.

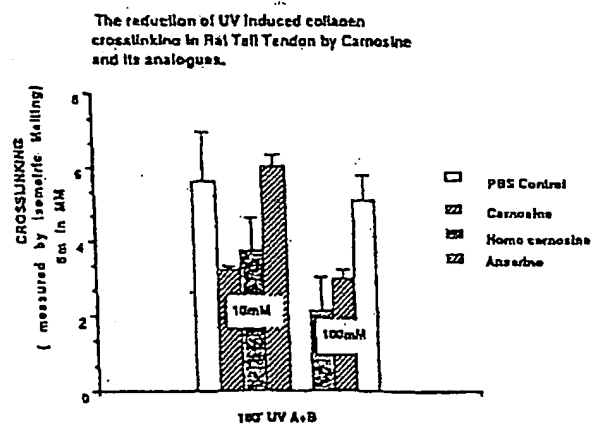


FIGURE 12

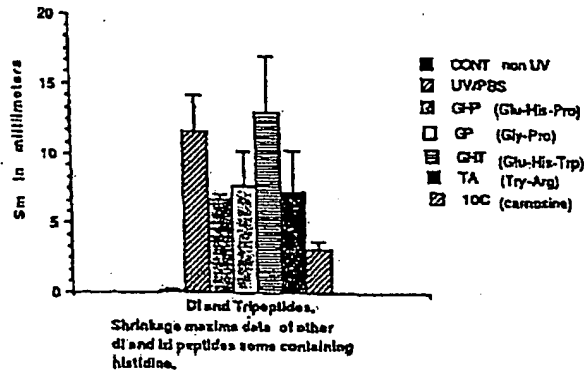


Figure 13.

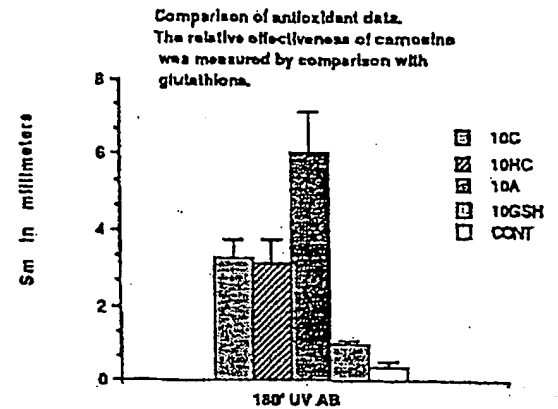


FIGURE 14

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8の規定による補正書)

平成3年3月28日

特許庁長官 殿

1. 国際出願番号

PCT/AU 89/00422

2. 発明の名称

コラーゲンの架橋の抑制用化合物および抑制方法

3. 特許出願人

名称 ペプチド・テクノロジー・リミテッド (ほか1名)

4. 代理人

住所 〒100

東京都千代田区蔵が岡3丁目8番1号  
虎の門蔵が岡ビル14階

栄光特許事務所

電話03(3581)-9601 (代表)

氏名 井理士 (7387)

萩野平

(ほか3名)

5 補正書の提出年月日

1990年11月26日

請求の範囲

1. 活性化合物と組合せた適切な賦形剤を含む組成物で皮膚を治療することを含んでなり、前記活性化合物がカルノシン、ホモカルノシン、アンセリン、3-メチル-L-ヒスチジン、L-アラニル-L-チロシン、アシルホモカルノシン、アセチルカルノシン、ヨードカルノシン、ジヨードカルノシン、硝酸アンセリン、カルベノキシロンカルノシン、その類似体およびその組合せから選ばれることを特徴とする、皮膚のコラーゲンの架橋を減少または防止する方法。

2. 活性化合物と組合せた適切な賦形剤を含む組成物で皮膚を治療することを含んでなり、前記活性化合物がカルノシン、ホモカルノシン、アンセリン、3-メチル-L-ヒスチジン、L-アラニル-L-チロシン、アシルホモカルノシン、アセチルカルノシン、ヨードカルノシン、ジヨードカルノシン、硝酸アンセリン、カルベノキシロンカルノシン、その類似体およびその組合せから選ばれることを特徴とする、皮膚細胞のDNAに対する損傷を減少または防止する方法。

3. 活性化合物がカルノシンまたはホモカルノシンあるいはその組合せである請求の範囲第1項または第2項のいずれか1項に記載の方法。

4. 活性化合物がカルノシンである請求の範囲第3項記載の方法。

5. 活性化合物がもう1つの分子と結合させられ、該分子は組成物が皮膚浸透、皮膚適用および組織吸収に関して改善させ



られるようなものである請求の範囲第1項〜第4項のいずれか1項に記載の方法。

6. 分子がアミノ酸またはペプチドである請求の範囲第5項記載の方法。

7. 方法が皮膚への組成物の局部適用を含む請求の範囲第1項〜第6項のいずれか1項記載の方法。

8. 組成物が、ビリルビン、カロテノイド、マンニトール、還元グルタチオン、セレン、尿酸、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンEおよびその組合せから選ばれる化合物を含む請求の範囲第1項〜第7項のいずれか1項記載の方法。

9. 活性化化合物と組合せた適切な賦形剤を含む組成物で皮膚を治療することを含んでなり、前記活性化化合物がカルノシン、ホモカルノシン、アンセリン、3-メチル-L-ヒスチジン、L-アラニル-L-チロシン、アシルホモカルノシン、アセチルカルノシン、ヨードカルノシン、ジヨードカルノシン、硝酸アンセリン、カルベノキシロンカルノシン、その類似体およびその組合せからなる群から選ばれることを特徴とする、紫外線に曝することによる皮膚のコラーゲンの架橋を減少または防止する方法。

10. 活性化化合物と組合せた適切な賦形剤を含む組成物で皮膚を治療することを含んでなり、前記活性化化合物がカルノシン、ホモカルノシン、アンセリン、3-メチル-L-ヒスチジン、L-アラニル-L-チロシン、アシルカルノシン、アセチルカルノシン、ヨードカルノシン、ジヨードカルノシン、硝酸アンセリン、カルベノキシカルノシン、その類似体およびその組合

せからなる群から選ばれることを特徴とする、紫外線に曝することによる皮膚の皮膚細胞DNAに対する損傷を減少または防止する方法。

11. 活性化化合物と組合せた適切な賦形剤を含む組成物で皮膚を治療することを含んでなり、前記活性化化合物がカルノシン、ホモカルノシン、アンセリン、3-メチル-L-ヒスチジン、L-アラニル-L-チロシン、アシルホモカルノシン、アセチルカルノシン、ヨードカルノシン、ジヨードカルノシン、硝酸アンセリン、カルベノキシロンカルノシン、その類似体およびその組合せからなる群から選ばれることを特徴とする、皮膚ガンの危険を減少または皮膚ガンを防止する方法。

12. 活性化化合物がカルノシンまたはホモカルノシンあるいはその組合せである請求の範囲第9〜第11項のいずれか1項に記載の方法。

13. 活性化化合物がカルノシンである請求の範囲第12項記載の方法。

14. 活性化化合物がもう1つの分子と結合させられ、該分子は組成物が皮膚浸透、皮膚適用および組織吸収に関して改善せられるようなものである請求の範囲第9項〜第13項のいずれか1項記載の方法。

15. 分子がアミノ酸またはペプチドである請求の範囲第14項記載の方法。

16. 方法が皮膚への化合物の局部適用を含む請求の範囲第9項〜第15項のいずれか1項記載の方法。

17. 組成物がビリルビン、カロテノイド、マンニトール、還

元グルタチオン、セレン、尿酸、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンEおよびその組合せからなる群から選ばれる化合物を含む請求の範囲第9項〜第16項のいずれか1項記載の方法。

国際調査報告

International Patent Classification No. PCT/JP 90/00422		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (The applicant classifies the invention in accordance with the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40)		
II. FIELD SEARCHED (The applicant indicates the field searched for the invention in accordance with the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40)		
III. EXTENSIONS CONSIDERED TO BE RELEVANT (The applicant indicates the extensions considered to be relevant to the invention in accordance with the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40)		
Category	Extension of Document	Extension of Document
A	Document Abstracted According to the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40	Document Abstracted According to the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40
A	Document Abstracted According to the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40	Document Abstracted According to the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40
A	Document Abstracted According to the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40	Document Abstracted According to the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40
IV. CERTIFICATION (The applicant certifies the invention in accordance with the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40)		
Date of the Actual Completion of the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40		
Date of the Actual Completion of the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40		
Date of the Actual Completion of the International Patent Classification (IPC) or the new patent classification and the IPC Class. No. 445 7/40, 1/40, 3/40		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON  
INFORMATIONAL APPLICATION NO. P-37/81 25/00422

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Members
GB 2143732	DE 3424997	JP 60015926

END OF ANNEX

第1頁の続き

④Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 7/00	ADU H	9051-4C
	F	9051-4C
	W	9051-4C
7/40		7252-4C
C 07 D 233/64	1 0 6	7180-4C

④発明者 ハナン, ガリー・ノエル

オーストラリア国 ニュー・サウス・ウェールズ 2111、ボロニア・パーク、アール・ストリート 32

④出願人 コモンウェルス・サイエンティフィック・アンド・インダストリアル・リサーチ・オーガニゼイション

オーストラリア連邦 オーストラリアン・キャピタル・テリトリー 2601、キャンプベル、ライムストーン・アヴェニュー (番地なし)